

JP 59078149

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003957570

WPI Acc No: 1984-103114/198417

Amphipathic lipopeptide contg. hydrophobic and hydrophilic chains - used for liquid crystal prodn. and as emulsifier in e.g. cosmetics and foodstuffs

Patent Assignee: CNRS CENT NAT RECH SCI (CNRS)

Inventor: DOUY A; GALLOT B R M

Number of Countries: 011 Number of Patents: 006

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2533209	A	19840323	FR 8215976	A	19820922	198417 B
EP 105777	A	19840418	EP 83401809	A	19830915	198417
JP 59078149	A	19840504	JP 83173273	A	19830921	198424
EP 105777	B	19860416				198616
DE 3363079	G	19860522				198622
US 4600526	A	19860715	US 83533428	A	19830916	198631

Priority Applications (No Type Date): FR 8215976 A 19820922

Cited Patents: 5.Jnl.Ref

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

FR 2533209	A		12		
------------	---	--	----	--	--

EP 105777	A	F			
-----------	---	---	--	--	--

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI LU NL

EP 105777	B	F			
-----------	---	---	--	--	--

Designated States (Regional): BE CH DE FR GB IT LI LU NL

Abstract (Basic): FR 2533209 A

Novel lipopeptides are amphipathic and comprise an 8-24C hydrophobic chain and a peptide chain which is (rendered) hydrophilic. The lipopeptides are pref. of formula CnPP where Cn is an 8-24C hydrophobic chain and PP is a polypeptide obtd. from natural aminoacids or their derivs. Their prepn. is also claimed.

The lipopeptides are claimed for the prodn. of liotropic liquid crystals (claimed) and as emulsifiers for non miscible media emulsions, e.g. for the cosmetic, foodstuff and petroleum industries.

Abstract (Equivalent): EP 105777 B

Novel lipopeptides are amphipathic and comprise an 8-24C hydrophobic chain and a peptide chain which is (rendered) hydrophilic. The lipopeptides are pref. of formula CnPP where Cn is an 8-24C hydrophobic chain and PP is a polypeptide obtd. from natural aminoacids or their derivs. Their prepn. is also claimed.

The lipopeptides are claimed for the prodn. of liotropic liquid crystals (claimed) and as emulsifiers for non miscible media emulsions, e.g. for the cosmetic, foodstuffs and petroleum industries.

Abstract (Equivalent): US 4600526 A

Amphipathic lipopeptide of formula Cn(Sar)p(I) is new.

Cn is hydrophobic aliphatic amine with n carbon atoms and n is 8-24 Sar is a unit which has structure of sarcosine linked through peptide

linkage to Cn or to another Sar, and p is degree of polymerisation and is at least one.

Also claimed is an emulsion of immiscible media, contains at least 1% (I).

Pref. (I) has lamellar, hexagonal or centred cubic structure. Specifically claimed are C17Sar20 C16Sar1-3, C18Sar1-3 and C18Sar1-3.

USE - Used in emulsions of immiscible media and in prepn of lyotropic liq. crystals.

(9pp)

Derwent Class: A23; A96; A97; D13; D21; H07; L03; U11

International Patent Class (Additional): B01F-017/22; B01J-013/00; C07C-103/52; C07K-001/00; C07K-005/00; C07K-007/00; C08G-069/08; C09K-003/34; C09K-019/02; C09K-019/52

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—78149

⑪ Int. Cl.³

C 07 C 103/52

C 09 K 3/34

識別記号

1 0 1

庁内整理番号

6667—4H

7229—4H

⑬ 公開 昭和59年(1984)5月4日

発明の数 4

審査請求 未請求

(全 10 頁)

⑭ リポペプチド (Lipopeptides)、それらの製造方法及び乳化剤としての利用法

⑮ 特 願 昭58—173273

⑯ 出 願 昭58(1983)9月21日

優先権主張 ⑰ 1982年9月22日 ⑱ フランス (FR) ⑲ 82 15976

⑳ 発 明 者 ガロット・ベルナルド・ルネ・モーリス

フランス国オリベット・ルー・

ロドルフ・リシャルド220

㉑ 発 明 者 ドウイ・アンドレ

フランス国オリベット・ルー・デ・ブリアンデ269

㉒ 出 願 人 セントル・ナショナル・ドウ・ラ・ルシエルシエ・シヤンティフイツク

フランス国パリ・カイ・アナートル・フランス15

㉓ 代 理 人 弁理士 西郷義美 外 1 名

明 細 書

1. 発明の名称

リポペプチド (Lipopeptides)、それらの製造方法及び乳化剤としての利用法

2. 特許請求の範囲

1、両親媒性であって、かつ約 8 乃至 24 個の炭素原子を含み、親水性であるか親水性化されたポリペプチド鎖の末端カルボキシル群を有するアミド結合に取入れられたアミノ群を末端に有している疎水性の鎖からなる、リポペプチド。

2、次の一般式で表される特許請求の範囲第 1 項記載のリポペプチド、



ここに、 C_n は約 8 乃至 24 個の炭素原子を有する疎水性鎖を表し、 PP は天然のアミノ酸又はその誘導体から得られるポリペプチドを表す。

3、天然のアミノ酸がサルコシンである特許請求の範囲第 2 項記載のリポペプチド。

4、基本的に次の手順からなる特許請求の範囲第 1 項又は第 2 項記載のリポペプチドの製造方法。

(1) ペプチド鎖が重合度 1 を有しており、また所望により、ペプチド鎖に対して重合度 2 又は 3 を有しているリポペプチドを得るために、脂肪酸アミンと N -防護のアミノ酸の間でペプチド結合を造ること、さらに、 N -防護のアミノ酸と重合度が 1 かそれ以下の製品との間にペプチド結合を造ること。又は、

(2a) 脂肪酸アミン $C_n NH_2$ とそれを出発物質とすることによってアミノ酸の N -カルボキシル無水物の重合物を製造すること。及び、

(2b) 所望ならば、その構成に関して、段階 (2a) からリポペプチドを分離させること。及び、

(3) 段階 (1) 及び/又は (2a) 又は (2b) からの製品のペプチド鎖が直接に親水性鎖である場合を除き、それを親水性にするために、疎水性ペプチド鎖の側鎖の障害物を取除くこと。

5、第 3 ブトキシカルボニル群による例では、こうして、重合度 1 を有するリポペプチドを得ること、また、ペプチド鎖に対して重合度 2 又は 3 を有するリポペプチドを得るために、 N -防

(1)

(2)

護のアミノ酸と重合度が1以下である製品との間にさらにペプチド結合を進行させて製造することというような、式 $C_n NH_2$ (ここに C_n は前述で定義したとおり) の脂肪族アミンとアミノ酸のアミノ水素原子が保護されているアミノ酸との間のペプチド結合を造ることからなる重合度1、2又は3を有するリボペプチドの製造に対する特許請求の範囲第4項記載の方法。

6、その重合は脂肪族アミン $C_n NH_2$ (ここに C_n は前述のとおり) による出発物質からのものであり、また所望ならば、リボペプチドの選択的沈殿によって組成物の分離を遂行すること、かくて、そのペプチド構成が異なるリボペプチドの或る系列を得ることとなる、アミノ酸のN-カルボキシル無水物を重合することからなるリボペプチドの製造についての特許請求の範囲第4項に記載の方法。

7、離液性の液晶の製造への特許請求の範囲第1項又は第2項記載のリボペプチドの利用。

8、特許請求の範囲第1項又は第2項に記載の

(3)

この発明によるリボペプチドは次の一般式で示される。



ここに C_n は、少なくとも約8個の炭素原子、好ましくは約8個から24個の炭素原子を有する疎水性の鎖を表し、 n は炭素原子の数を示し、 PP は天然のアミノ酸又はその誘導体 (L 又は D の配列を有する) から得られるポリペプチドを表す。

実際上は、ポリペプチド PP は1個以上のアミノ酸から形成される。それは1個以上の選定された重合度による。使用され得る最も普通のペプチド系列の数例を後述の第1表にまとめて示す。

「疎水性鎖」という語は、好ましくは、但し非排他的に、任意的に交換される、指定数の炭素原子を有する脂肪族の炭化水素鎖を意味するものと解される。

これらの化合物は、それ自身新規な技術によって得られている。

したがってまた、この発明は、以上に述べたよ

(5)

リボペプチドのうち少なくとも1種を結合させた液晶。

9、乳化剤として特許請求の範囲第1項又は第2項に記載のリボペプチドの利用。

10、特許請求の範囲第1項又は第2項に記載のリボペプチドを少なくとも約0.8%含む混合し難い媒体の乳化物。

3. 発明の詳細な説明

[発明の技術分野]

この発明は、リボペプチド (Lipopeptides) の合成、特に両親媒性のリボペプチドに関し、また、乳化剤又は液晶としてのこれらの組成物の利用に関する。

[発明の説明]

まず、この発明は、少なくとも約8個の炭素原子、好ましくは約8個から24個の炭素原子を含む疎水性の鎖からなり、また、親水性であるか、又は親水性にされたペプチド鎖からなる両親媒性のリボペプチドである新種のリボペプチドに関する。

(4)

うな両親媒性のリボペプチドの製造法に関する。これは、基本的に以下に述べるものからなる。

1) リボペプチドを与えるべき脂肪族アミンとN-防護のアミノ酸との間のペプチド結合を製造すること。そのペプチド鎖は重合度1を有し、また、もし所望であれば重合度2又は3である。あるN-防護のアミノ酸と重合度が1以下である生産物との間にさらにペプチド結合をつくること。又は

2a) リボペプチドを得るために、脂肪族アミン $C_n NH_2$ と共にそれを出発物質とすることによって、アミノ酸のN-カルボキシル無水物の重合を実行すること。そしてそのリボペプチドのペプチド鎖は、選定された操作条件に従って変わる重合度を有する。そして、

2b) もし所望ならば、それらの合成に関して2a) の過程からリボペプチドを分別 (分留) すること。そして、

3) 過程1) 及び/又は2a) 又は2b) からの生産物のペプチド鎖が直ちに親水性の鎖である場合

(6)

を除いて、それらを親水性にするために疎水性のペプチド鎖の側鎖を取外すこと。

1度、2度又は3度の重合度を有するリボペプチドを得るために、可能な手順は、式 $C_n NH_2$ で表される脂肪族アミンと、(ここに C_n は前述の定義による)、アミノ窒素原子が保護されているアミノ酸との間にペプチド結合を作ることである。例えば第3ブトオキシカルボニル群 (Boc と略記する) によって保護された、そしてこのアミノ窒素原子は、重合度1を有する生産物を出すために取外される。この生産物は、鹼の窒素を取外した後、重合度2を有する生産物を出すために、ブロックされたアミノ酸と再び結合される。以下同様。

この発明によってリボペプチドを得るためには、アミノ酸のN-カルボキシル基水素化合物 (NCA と略記する) を重合することも可能である。その重合は脂肪族アミン $C_n NH_2$ によってなされる。所望ならば、組成物に関する分別は、その後、リボペプチドの選択的沈殿析出によって行われる

(7)

ドロフラン (THF) 中にホスゲンの溶液を反応させることによってTHF中に造られる。この方法は、フラー (Fuller)、バーランド

(Verlander) 及びグッドマン (Goodman) [バイオポリマー (Biopolymers), 15, 1869/1976] の方法の改良変更である。それにおいてはホスゲンに対する溶剤はベンゼンである。

脂肪族アミン $C_n NH_2$ は、市販入手可能なアミンである。或いは1個の炭素原子を有する脂肪酸から得られるアミン、さらに、強酸媒体 [インデアン J. テクノル. (Indian J. Technol.), 5, 262 (1967)] 中でソーダアジド化物を使って、シュミット (Schmidt) の分解反応の方法によって、或いは、第1のジアミン又はN-防護のアミノアルコールとアクリロイル又はメタアクリロイル塩化物を結合することによって得られる或るアミンである。

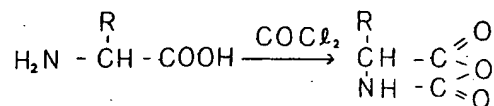
約8個から24個の炭素原子を有する鎖 C_n の選択は、致命的ではないが、単に相対する製品のより大きな受容性から決められる。

(9)

(脂質系列は単離される)。そして、それらのペプチドの組成において異なるリボペプチドのある系列が得られる。

使用されるモノマー化ペプチドは産業上の製品であるか、又は公知の方法によって製造される。

したがって、この発明によるリボペプチドのペプチド部分に対して使われるモノマーは、アミノ酸それ自体ではなくて、その環式誘導体、すなわち、次式によって、ホスゲンとアミノ酸との反応によって得られるアミノ酸N-カルボキシル水素化合物 (NCA) である。



又は、ペプチド合成物のうちで通常使われるグループの一つによるN-防護のアミノ酸とホスゲンとの反応によって得られるアミノ酸N-カルボキシル水素化合物 (NCA) である。

このNCA組成物は、アミノ酸と共にテトラヒ

(8)

この疎水性の C_n の鎖は、炭水化物の鎖であり得る。しかし、それは、それが合成過程に好ましくない影響を与えることのないように用意された代換物及び/又は異種原子を含み得る。

疎水性のリボペプチドの製造、及びそれらの両親媒性のリボペプチドへの変換、また、両親媒性のリボペプチドを直接製造することは、第1表に示すところについて以下に順次説明する。

A-1 疎水性リボペプチドの合成

($C_n Ebp$ 、 $C_n Dbp$ 及び $C_n Ktp$)

脂肪族アミン ($C_n NH_2$) はクロロホルムに溶解される。それから、適当なアミノ酸のNCAが加えられる。そして、その混合物は、攪拌しながら2日間周囲の温度で重合させるために放置される。これは、グルタミン酸ベンジルの重合物のペプチド系列を有するリボペプチド $C_n Ebp$ 、アスパラギン酸ベンジルの重合物のペプチド系列を有する $C_n Dbp$ 、及びポリトリフルオロアセチリジンのペプチド系列を有する $C_n Ktp$ ができる。

(10)

例示の方法によって、リボペプチド $C_{17} K t_p$ が、ステアリン酸から得られたヘプタデシラミン $C_{17} H_{35} N H_2$ を使って合成される【インデアン J. テクノル (Indian J. Technol.), 5, 262 (1967) を参照】。さらに詳細に、10 (DP = 10) の重合度を有する $C_{17} K t_{10}$ を得るために、トリフルオロアセチルリジン NCA 27 g (0.1 モル) がクロロホルム 150 ml 中の C_{17} アミン 2.55 g (0.01 モル) の溶液に加えられる。そして、その混合液は、攪拌しながら数時間周囲温度で重合のため放置される。その後、クロロホルム蒸散される。残留物はメタノール中に取られ、その重合物は水中で沈殿され、それから、濾過され、洗浄され、乾燥される。

A-2 疎水性リボペプチドを両親媒性のリボペプチドに変換すること。

1. リボペプチド $C_n K_p$

ポリリジン (K) の親水性系列を有するリボペプチド $C_n K_p$ はセラ (Sela) 他の方法によるリボペプチド $C_n K t_p$ から得られる【バイオポリ

(11)

度において HCl 及び HBr でこれらのリボペプチドを処理することによって、リボペプチド $C_n E b_p$ 及び $C_n D b_p$ から得られる【J. Am. Chem. Soc., 80, 4631 (1958)】。

3. リボペプチド $C_n E p_p$

ポリヒドロオキシプロピルグルタミン ($E p$) の親水性系列を有するリボペプチド $C_n E p_p$ は、ジオキサンの中に溶解して、60℃でアミノプロパノールと共にリボペプチド $C_n E b_p$ を処理することによって得られる【バイオポリマー (Biopolymers), 3, 625 (1965)】。

4. リボペプチド $C_n E e_p$

ポリヒドロオキシエチルグルタミン ($E e$) の親水性系列を有するリボペプチド $C_n E e_p$ は、ジオキサンの中に溶解して、60℃においてエタノールアミンと共にリボペプチド $C_n E b_p$ を処理することによって得られる【バイオポリマー (Biopolymers), 9, 717 (1970)】。

B- 両親媒性のリボペプチドを直接合成すること。

(13)

マー (Biopolymers.), 1, 517 (1963)】。

THF 中のリボペプチド $C_n K t_p$ の溶液は、先ず、メタノール中のビペリジンの溶液として取扱われ、次に、水の中のビペリジンの溶液として取扱われる。

$C_{17} K t_p$ を $C_{17} K p$ に変換する例を示すと、 $C_{17} K t_p$ 5 g が、周囲温度でメタノール中にビペリジンのモル溶液の 150 ml 中に溶解される。2 時間後、水中のビペリジンのモル溶液 150 ml が加えられ、その後その溶液は周囲温度で 48 時間放置される。メタノールは蒸発器に移され、その水溶液は、トリフルオロアセテート陰イオンを除去するためにイオン交換樹脂 (デュオライト (Duolite) A102D, OH^- 形) の塔を通過させられる。それから、その溶出液は $C_{17} K p$ を復旧するために凍結乾燥される。

2. リボペプチド $C_n E p$ 及び $C_n D p$

ポリグルタミン酸 (E) の親水性系列を有するリボペプチド $C_n E p$ 、及びポリアスパラギン酸 (D) の親水性系列を有する $C_n D p$ は、周囲温

(12)

脂族アミン $C_n N H_2$ はクロロホルムに溶解される。それから、アミノ酸 NCA が加えられ、その混合液は、攪拌しつつ、2 日間、周囲温度で重合させるよう放置される。これによって、ポリサルコシンのペプチド系列を有するリボペプチド $C_n S a r_p$ ができる。

この発明によるリボペプチドの合成の手順をさらに具体的に示すために、17 個の炭素原子 (C_{17}) を含む脂族の鎖及びポリサルコシンの鎖 ($S a r$)_p から造られる両親媒性のリボペプチド $C_{17} S a r_p$ を合成すること、及び、 $C_{12} S a r_{20}$ 及び $C_{18} S a r_{11}$ を合成することは以下に述べる。

1. 3 より大きい重合度を有するリボペプチドの合成

a) $C_{17} S a r_{20}$ の合成

ステアリン酸から得られるヘプタデシラミン ($C_{17} N H_2$) 【インデアン J. テクノル (Indian J. Technol.), 5, 262 (1967) 参照】は、先ず、クロロホルムに溶解され、次に、選定された重合度を出すように計算された量のサルコ

(14)

シン NCA がその溶液に加えられる。例えば、もし重合度 10 (D.P.: 10) を有する $C_{17}Sar_{10}$ を得ることを望むならば、サルコシン NCA の 11.5 g (0.1 モル) を、クロロホルム 100 ml 中にアミン $C_{17}H_{35}NH_2$ の 2.55 g (0.01 モル) の溶液に加える。そして、その混合液を、攪拌しながら、48 時間、周囲温度で重合化させるように放置する。

リボペプチド $C_{17}Sar_p$ は、溶剤としてのジメチルホルマミド及び沈殿剤としてのアセトンを使用して沈殿・分離される。

b) $C_{12}Sar_{20}$ の合成

サルコシン NCA の 23 g (0.2 モル) が、クロロホルムの 100 ml 中にドデシラミンの 1.85 g (0.01 モル) を溶かした溶液に加えられる。そして、その混合液は、攪拌しながら、48 時間、周囲温度で重合させるために放置される。リボペプチド $C_{12}Sar_p$ は、沈殿溶剤ジメチルホルマミド及びアセトンを使って沈殿・分離し得る。

これによって所望の白い固体の製品が x g 得ら

(15)

ズ Z. フィジオル. ケミ. (Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.), 357, 1651 (1976)]。

a) $C_{17}Sar_1$ の合成

α) $C_{17}BocSar_1$: $C_{17}BocSar_1$ の製造は、ヘプタデシラミンをデシクロヘキシルカーボジイミド (DCC I) の存在下で Boc Sar₁ と結合させることによって得られる。Boc Sar の 3.78 g (0.02 モル) と DCC I の 2.06 g (0.01 モル) とが、冷たい (0℃) 100 ml のクロロホルムの中で混合される。デシクロヘキシルウレア (DCU) の多量の沈殿が形成される。その混合液は、攪拌されながら、0℃で 30 分間置かれる。それから、2.55 g (0.01 モル) のヘプタデシラミンが加えられる。その反応は 20 時間進行させられる。

沈殿物は濾過され、洗浄され、濾過物は回収され、クロロホルムは蒸発させられ、残留物は 50 ml の THF の中に取込まれ、その混合物は 0℃に冷却され、デシクロヘキシルウレアの最大量を取去るために濾過され、その沈殿物はきわめて少

(17)

れる。その重合度は、その純度がクロマトグラフィによって調べられた後に、終端のアミン群を決定することによって測定される。

c) $C_{18}Sar_{11}$ の合成

$C_{18}Sar_{11}$ は、100 ml のクロロホルム中にサルコシン NCA 0.11 モル (12.65 g) 及び $C_{18}NH_2$ 0.01 モル (2.69 g) を溶解した液をもって、b) で述べたと同様な処理条件を適用することによって得られる。また、80%以上の収率で得られる。その KBr 中の赤外線スペクトルは第 1 図に示す。

2. 重合度 1、2 及び 3 を有するリボペプチドの合成

重合度 1、2 及び 3 を有するリボペプチドを得るために、一つの可能な手順は、脂肪族アミンと第 3 ブチルオキシカーボニル (Boc) 群によって N-防護されたアミノ酸との間にペプチド結合を製造することである。

この Boc-アミノ酸は、モルスダー (Morsder) 他の方法によって、アミノ酸とターテルトブチルデカルボネートから得られる [ホッペ-セイヤ-

(16)

量の冷たい THF で洗浄される。

β) $C_{17}Sar_1 \cdot HCl$: THF に HCl の 5 N を入れた溶液の 20 ml が濾過物に加えられる。そして、その混合物は、攪拌しながら、周囲温度で 24 時間置かれる。 $C_{17}Sar_1 \cdot HCl$ の大量の沈殿物が得られる。それは濾過され、THF で洗浄される。

γ) $C_{17}Sar_1$: その沈殿物は 100 ml の THF の中に入れられる。その混合物は 50℃まで加熱される。それから、2 ml のトリエチルアミンが加えられ、その混合物は 2 時間置かれる。それは 0℃まで冷却され、トリエチルアミン・ハイドロクロライドの沈殿物は濾過され、THF は蒸発させられ、 $C_{17}Sar_1$ はアセトンから再結晶される。

これによって 2.1 g (収率: 65%) の $C_{17}Sar_1$ が得られる。

融点 = 58℃

b) $C_{17}Sar_3$ の合成

$C_{17}Sar_3$ を得るために、 $C_{17}Sar_2$ 及び Boc Sar

(18)

が出発物質として使用されること以外は、前述と同様な手順が行われる。

融点 = 83℃

c) $C_{17}Sar_2$ の合成

$C_{17}Sar_2$ を得るために、 $C_{17}Sar_1$ 及び Boc Sar が出発物質として使用される以外は、前述と同様な手順が行われる。

融点 = 74℃

d) $C_{12}Sar_1$ の合成

- $C_{12}Sar$ Boc の製造

1.85 g (0.01モル) のドデシルアミン、1.89 g (0.01モル) の Sar Boc 及び 1.15 g (0.01モル) の N-ハイドロオキシサクシンイミドが 100 ml のクロロホルム中に溶解される。それから、2.06 g のジシクロヘキシルカーボディミドが加えられ、攪拌され、攪拌は 24 時間続けられる。それからジシクロヘキシルウレアの沈殿物が取除かれる。溶剤は濾過物から蒸発させられ、残留物は、残っている固体のジシクロヘキシルウレアを取除くために 100 ml のアセトン中に入入れられる。

(19)

されて硫酸ナトリウム上で乾燥される。溶剤は 0℃ で真空で排除される。

残留物は、溶離液として、容積でアンモニア水溶液 (約 30%) に 1% のメタノールを含む溶液を使ってシリカゲルの塔でクロマトグラフィによって純化される。

こうして、融点 39℃ を有する 2.05 g の $C_{12}Sar_1$ が得られる。

e) $C_{12}Sar_2$ 及び $C_{12}Sar_3$ の合成

$C_{12}Sar_1$ の合成について述べたのと同様な手順が適用できる。しかし、 $C_{12}Sar_1$ 及び $C_{12}Sar_2$ がそれぞれ、出発物質として使用される。

収率は相応なものである。

$C_{12}Sar_2$: 融点 58℃

$C_{12}Sar_3$: 融点 66 ~ 67℃

f) $C_{16}Sar_{1,2,3}$ の合成

d) 及び e) で述べた手順が、これらの誘導体を製造するために適用できる。その KBr 中の赤外線スペクトルをそれぞれ第 2、3 及び 4 図に示す。

(21)

濾過物に多量の水が加えられると、所望の製品が沈殿析出する。沈殿物が水とアセトンの混合液で洗浄された後に、x g の $C_{12}Sar$ Boc が得られる。

- $C_{12}Sar$ ハイドロクロライドの製造

前述により得られた製品は 80 ml の THF に溶解される。ジエチルエーテル中の塩酸の 5 N 溶液の 20 ml が加えられ、その混合物は、周囲温度で 24 時間置かれる。その間に終末のハイドロクロライドが沈殿する。それは、0℃ で濾過されることによって分離され、氷で冷やされた THF で洗浄され、真空で乾燥される。こうして $C_{12}Sar \cdot HCl$ が得られる。

- $C_{12}Sar_1$ の分離

前述によって得られた塩は 50 ml のメタノール中に溶解される。苛性ソーダの 0.1 N 水溶液の 100 ml が加えられ、その溶液は、約 25 ml の容積になるまで周囲温度で真空中で蒸発される。この溶液は 100 ml の水中に入れられ、水の相が 100 ml 引出され、それから 50 ml のエチルアセテートが引出される。有機物の相は一緒に

(20)

g) $C_{18}Sar_2$ の合成

2.3 g (0.02モル) のサルコシン NCA が、強く攪拌しながら、150 ml のクロロホルム中に 2.69 g (0.01モル) のオクタデシルアミンを入れた溶液中に少しづつ加える。その後、溶剤が取除かれ、残留物はジエチルエーテル中に溶解され、その後ジエチルエーテルは 0℃ の程度の温度で真空除去される。

こうして、平均の重合度が大変 2 に近い製品が 4 g 得られる。その重合度は酢酸中の過塩素酸を伴う終端アミン群を決定することによって測定される。

溶離液として、1% の濃縮したアンモニア水溶液を含むメタノールを使ってシリカゲルの塔のクロマトグラフィによって、 $C_{18}Sar_1$ 、 $C_{18}Sar_2$ 、 $C_{18}Sar_3$ 及び $C_{18}Sar_4$ が 60% より多い $C_{18}Sar_2$ が得られるように分離される。また、出発物質のアミンの残留物と共に少量の $C_{18}Sar_1$ 及び微量の $C_{18}Sar_4$ が存在する。

こうして得られた $C_{18}Sar_2$ は、その同族体から

(22)

分離されていないときでも、Sar Roc 方法によって得られた $C_{18} \text{ Sar}_2$ のものと同様な乳化性能を有している。

この発明によるリポペプチドの構造はX線分析の技術によって究明された。

こうして、両親媒性のリポペプチドは、約60%より少ない濃縮水の水溶液中において周期律構造の中間相を有しており、また、その周期律構造は中間相から水を徐々に蒸発させることによって乾燥状態で保存することができる、ということを確言することを可能とした。

こうして、この発明による両親媒性のリポペプチドは新種の離液性の液晶を構成する。また、これらは、これらの液晶としての同様な利用を可能とする。

両親媒性のリポペプチドの構造は、今、リポペプチド $C_{17} \text{ Sar}_p$ の例に関してより詳細に述べる。それは17個の炭素原子を有する脂肪族の鎖とポリサルコシンの鎖からなっている。その重合度は1から60まで変えられる。

(23)

ン油、ステアリン酸エチル、パルミチン酸イソプロピル、及び同様なものである。また例えばミルク又はクリームに、中間相の構造を変えることによって粘度を容易に変えることができる。この構造自身は、リポペプチド中の疎水性のものとペプチドの系列のそれぞれの長さによって決定される。

水と炭水化物、また水とコスメチック工業の基礎製品というような混合し難い液体の多くの組合せに対して、両親媒性のリポペプチドの乳化性能が試験された。こうして得られた乳化物の形と安定性は、選択的発酵の方法、希釈の方法、電気的導通性、凍結における解除性及び電子顕微鏡によって研究された。

乳化物を得るために、重量で約1%の両親媒性のリポペプチド（例えば、 $n = 16$ 、 17 又は 18 また $p = 1$ 、 2 又は 3 を有する $C_n \text{ Sar}_p$ ）が、2種の混合し難い液体に加えられる。その混合液は10乃至15分間振動させられて容易に乳化する。この方法は、各々の部分が30乃至70%である異なる構成物の乳化物を製造するために使用

(25)

リポペプチド $C_{17} \text{ Sar}_p$ は重同質異像で存在する。一方ではポリペプチド鎖の長さの機能として、他方ではその含水の機能としてである。

その構成によれば、リポペプチドは3通りの型の構造に分けられる。9より小さい重合度（DP）に対して薄板層状構造、10から約35までの間のDP値に対して六角構造、約35より大きいDP値に対して中心立方構造である。

さらに、リポペプチドは、その中間相の含水機能として同質異像物が存在し得る。水を加えることによって、親水性及び疎水性の容積の比が変わる。また、その構造が、DP値が5から約9までの間に対して層状から六角状へ変わり、DP値が17から約35までの間に対して六角状から中心立方へ変わる原因となる。

したがって、この発明は、両親媒性のリポペプチドを離液性液晶の構成に使用することに関する。

中間相の両親媒性のリポペプチドは、親水性及び疎水性という次のような多くの要素に結合し得る。アルコール、酸、パラフィン、カーネイショ

(24)

される。すなわち、水とオクタン、水とミリスチン酸イソプロピル、水とパルミチン酸イソプロピル、水とステアリン酸ブチル、水とステアリン酸エチル、水とカーネイション油、水とワセリン油、水とコズビオール、及び水とミグリオルの組合せである。

得られた乳化物は、非常に安定（数ヶ月間）で、約60℃までの温度の上昇に耐える。この乳化物の粘度、目の細かさ及びなめらかさは、リポペプチドの量を1%から2%の間に変えることによって変えられる。

したがってまた、この発明は、乳化剤として両親媒性のリポペプチドを利用すること、重量にして1%かそれ以上の程度の量を含む乳化剤として両親媒性のリポペプチドを結合した乳化物に関する。

リポペプチドの溶解性及びその異なる溶剤に対する親和性は、疎水性の鎖の中の炭素原子の数及びペプチド鎖の性格を変えることによって望みどおり変えられる。また、疎水性の鎖の中の炭素原

(26)

第 1 表

ペプチド系列の一覧表

記号	ポリペプチド の名称	側鎖の式
E b	ベンジルグルタマ イト重合	$-(CH_2)_2-COO-CH_2-C_6H_5$
E p	ヒドロオキシプロ ピルグルタミン 重合	$-(CH_2)_2-CO-NH-(CH_2)_3OH$
E e	ヒドロオキシ エチルグルタミン 重合	$-(CH_2)_2-CO-NH-(CH_2)_2OH$
E	グルタミン酸重合	$-(CH_2)_2-COOH$
D b	アスパラギン酸 ベンジル重合	$-CH_2-COO-CH_2-C_6H_5$
D	アスパラギン酸 重合	$-CH_2-COOH$
K t	トリフルオロ アセチルリジン 重合	$-(CH_2)_4-NH-CO-CF_3$
K	ポリリジン	$-(CH_2)_4-NH_2$
S	ポリセリン	$-CH_2-OH$
T	ポリトレオニン	$-CH-OH$ $ $ CH_3
Sar	ポリサルコシン (+)	$-(N-CH_2-CO-)_n$ $ $ CH_3

(27)

(28)

4. 図面の簡単な説明

第1図はC₁₈ Sar₁₁のスペクトル、第2図はC₁₆ Sar₁のスペクトル、第3図はC₁₆ Sar₂のスペクトル、第4図はC₁₆ Sar₃のスペクトルである。

代理人 弁理士 西 郷 義 美
弁理士 原 田 幸 男

(29)

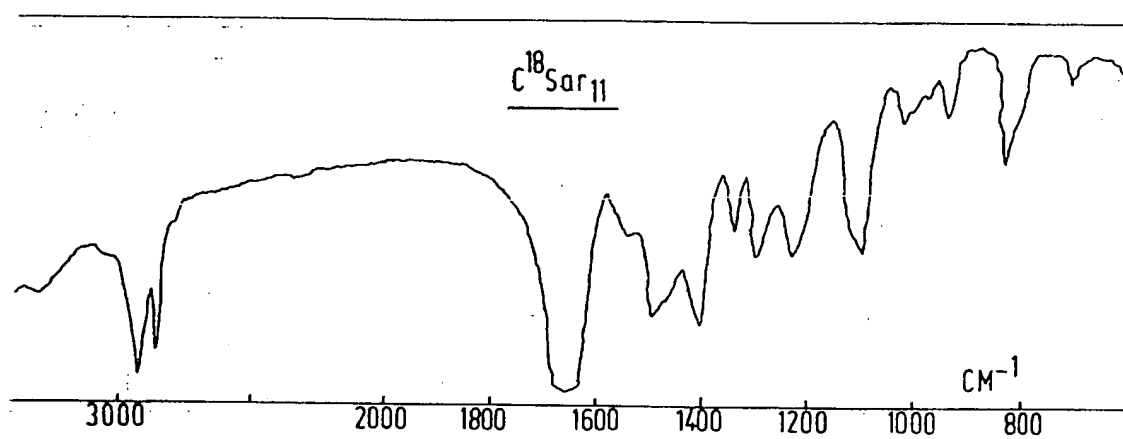


FIG.1

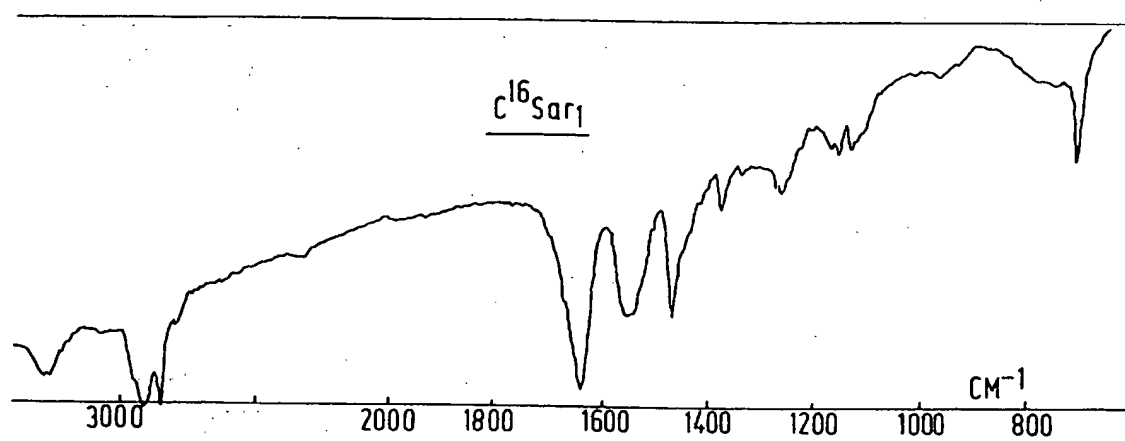


FIG.2

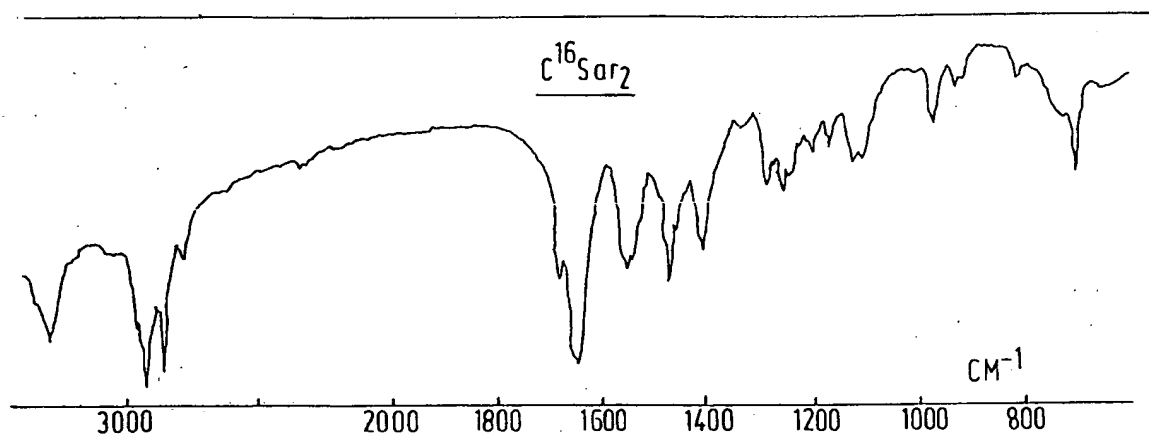


FIG. 3

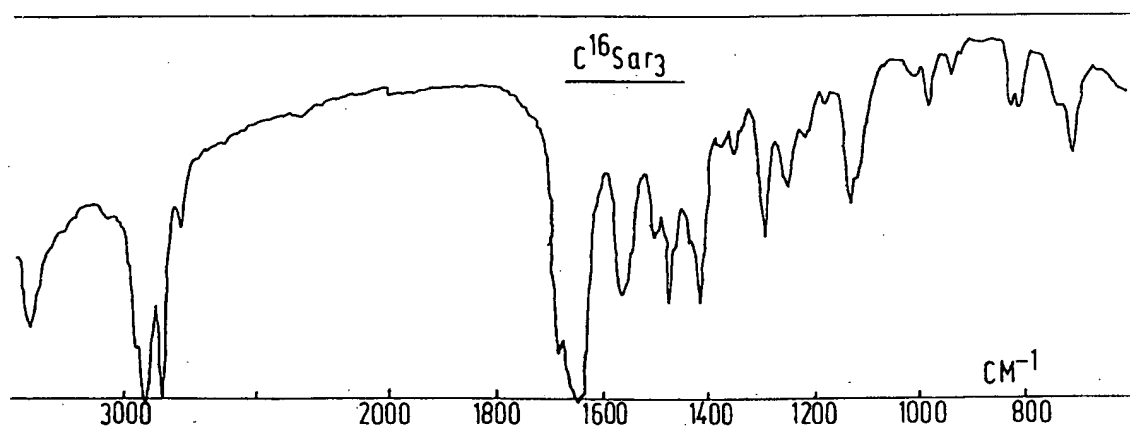


FIG. 4